Cancérologie généralités

TUMEUR

Le terme « tumeur » désignait autrefois toute augmentation de volume localisé déformant un organe ou une partie du corps. Elle réunissait des lésions différentes :

- ✓ Des collections liquidiennes collectées dans une cavité préformée (kyste)
- ✓ Des tuméfactions d'origine inflammatoire (pseudotumeur inflammatoire)
- ✓ Des hypertrophies tissulaires d'origine dystrophique (goitre) dues à des troubles nutritionnels, endocriniens ou vasculaires entraînant des troubles de la trophicité des tissus. (goitre thyroïdien, gynécomastie par trouble endocrinien)
- ✓ Des lésions secondaires à une anomalie de l'embryogenèse ou de l'organogenèse : dysembryoplasie (vestiges, choristomes, hamartomes)

ONCOLOGIE : SCIENCE DES TUMEURS (ONCOS : MASSE, VOLUME)

définition actuelle

TUMEUR (néoplasme) : Le terme de tumeur (synonyme : « néoplasme » ou « néoplasie ») désigne actuellement *une prolifération cellulaire excessive* aboutissant à une masse tissulaire en excès ressemblant plus ou moins au tissu normal homologue (adulte ou embryonnaire), ayant tendance à persister et à croître, témoignant de son autonomie biologique.

CARACTERES D'UNE TUMEUR

Prolifération quantitativement et qualitativement *anormale* des éléments d'un tissu organisé

Notion *de clonalité*

- ❖ Une tumeur se développant à partir d'un groupe de cellules est dite polyclonale.
- ❖ Une tumeur se développant à partir de quelques cellules est dite oligoclonale.
- ❖ Une tumeur se développant à partir d'une seule cellule est dite monoclonale (tumeurs hématologiques, certains sarcomes)

Ressemblant plus ou moins au tissu normal homologue (adulte ou embryonnaire) :

Cette ressemblance définit une notion fondamentale : la différenciation tumorale : plus la fonction et la structure tumorales se rapprochent de la fonction et de la structure normales du tissu normal, plus la tumeur est dite différenciée

Accroissement *excessif* et *incoordonné* par rapport aux tissus voisins

Prolifération se poursuit *après arrêt du stimulus*

Prolifération : biologiquement autonome

d'une *succession d'événements génétiques.*

Ces anomalies génétiques s'accumulent généralement en plusieurs années (biologie de la cellule cancéreuse)

Composition d'une tumeur

Le tissu tumoral est constitué :

- # De cellules tumorales = cellules prolifératives anormales
- # D'un tissu de soutien fait de cellules et de substances extra cellulaires dans lequel court la vascularisation tumorale = le stroma. Les cellules du stroma ne présentent pas les anomalies génétiques des cellules tumorales

Classification des tumeurs

Historique

Depuis la moitié du 19ème siècle, les tumeurs sont classées selon

→ leur localisation
→ leur aspect morphologique microscopique

Exemple : adénocarcinome mammaire

Classification

⇒ La classification histologique des cancers a peu changé depuis la fin du XIXème siècle.
⇒ C'est une *classification histogénétique*, basée sur le type cellulaire.
⇒ Elle est pourtant très imparfaite, parfois difficile à appliquer

En pratique, le pathologiste doit répondre à 3 questions :

- quelle est l'origine de la tumeur?
- quelle est son évolution probable?
- quelle est son extension?

Classification histogénétique des tumeurs.

Les tumeurs sont divisées en 2 groupes principaux selon leur différenciation :

- **tumeurs épithéliales**
- **tumeurs conjonctives**

Ces 2 groupes sont subdivisés en 2 sous-groupes :

- ✓ **tumeurs bénignes**
- ✓ **tumeurs malignes**

Terminologie précise

- Un nom de tumeur se compose d'une racine et d'un suffixe et peut être associé à un adjectif.
- La racine : différenciation (adéno- désigne une tumeur glandulaire, rhabdomyo- une tumeur musculaire striée, léiomyo- une tumeur musculaire lisse, etc...)
- Le suffixe "-ome" est utilisé pour nommer les tumeurs bénignes (adénome, rhabdomyome, léiomyome, etc...)
- Le suffixe "-matose" désigne la présence de tumeurs multiples ou diffuses (angiomatose, léiomyomatose, adénomatose).
- Le terme de "carcinome" désigne une tumeur maligne épithéliale (par exemple, adénocarcinome)
- Le terme de "sarcome" désigne une tumeur maligne conjonctive (par exemple, rhabdomyosarcome)
- Le suffixe "-blastome" désigne une tumeur embryonnaire (par exemple, neuroblastome ou néphroblastome).

EXCEPTIONS :

- les lymphomes, les mélanomes sont des tumeurs malignes.
- Les termes de tératome, de dysembryome, n'ont pas en eux-mêmes de signification pronostique (bénin ou malin)

Tissus épithéliaux	tumeur bénigne	tumeur maligne carcinome
épidermoide	papillome	carcinome épidermoide
glandulaire	adénome	adénocarcinome
transitionnel	papillome	carcinome transitionnel
non épithéliaux	**-ome**	**-sarcome**
tissu fibreux	fibrome	fibrosarcome
tissu adipeux	lipome	liposarcome
muscle lisse	léiomyome	léiomyosarcome
muscle strié	rhabdomyome	rhabdomyosarcome
synoviale		synovialosarcome
cartilage	chondrome	chondrosarcome
os	ostéome	ostéosarcome
vaisseaux	(hém)angiome	angiosarcome
cellules germinales	tératome bénin	tératome malin
cell naeviques	naevus	mélanome
cell lymphoides		lymphome
Cell gliales	Gliome bénin	Glioblastome
Méninges	Méningiome	Schwannome malin
	Schwannome	
	neurinome	

ETIOPATHOGENIE DES CANCERS

I. Introduction

Le cancer est un processus cellulaire: c'est l'apparition, à partir d'une cellule normale, de cellules de morphologie et de comportement anormaux.

Les mécanismes de développement des tumeurs sont complexes et restent encore mal compris.

Les études expérimentales ont pu prouver le rôle de certains facteurs (virus, substances chimiques, radiations ionisantes) dans la carcinogénèse.

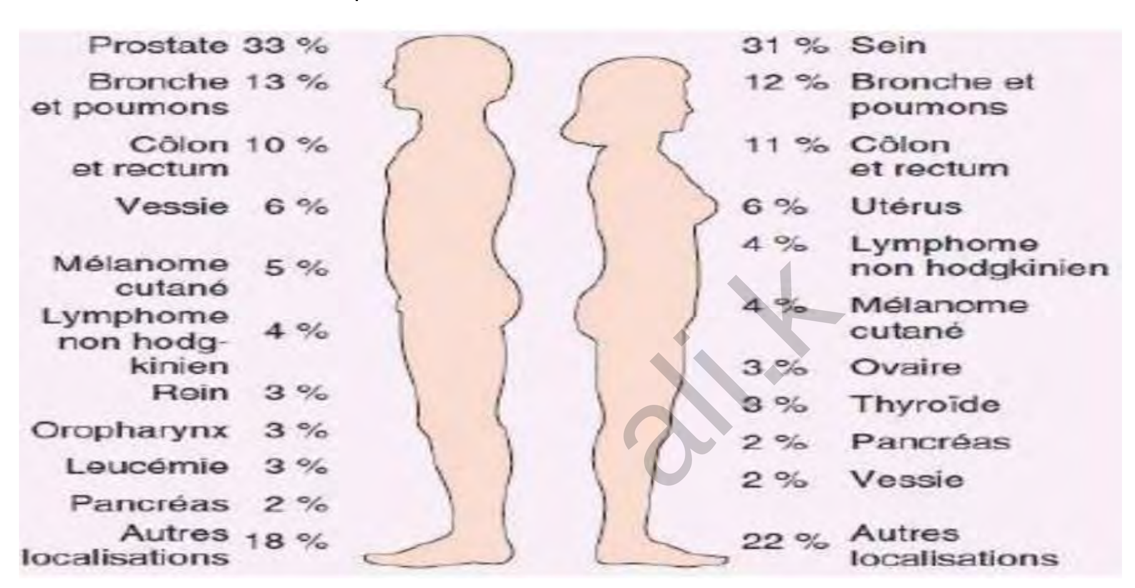
En général, l'émergence d'un cancer nécessite le concours de plusieurs facteurs.

II. Epidémiologie

Le cancer représente la 2ème cause de décès après les maladie cardiovasculaires

L'incidence augmente avec l'âge avec pic après 60 ans.

De nombreux facteurs de risque sont connus L'incidence des cancers varient selon le sexe:

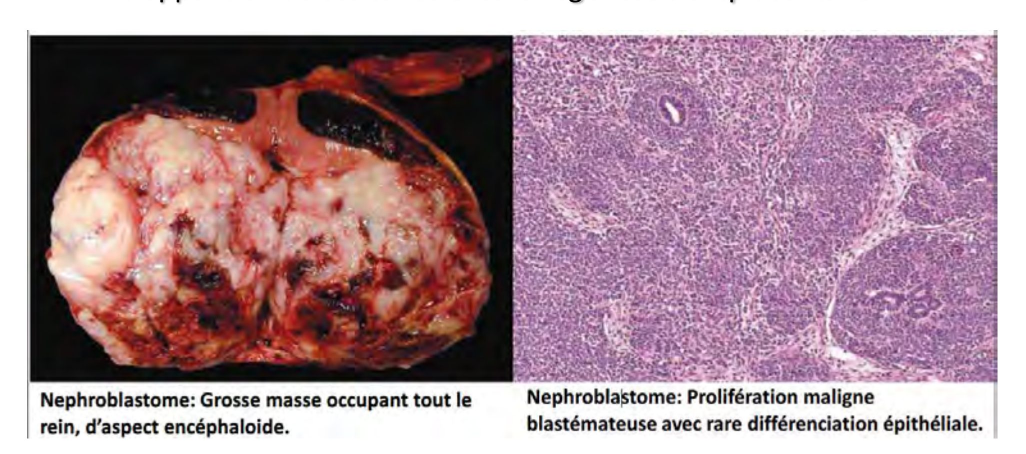


III. Facteurs etiopathogéniques

1. L''âge

La fréquence globale du cancer augmente avec l'âge. L'âge influence l'incidence des différents types de cancers.

- Pic de fréquence dans l'enfance: cancers dérivant de cellules du développement embryonnaire: (néphroblastome, neuroblastome, rétinoblastome...). En dehors des formes familiales, le mécanisme d'apparition de ces cancers: carcinogenèse transplacentaire ?



Nephroblastome: Grosse masse occupant tout le rein, d'aspect encéphaloide.

Nephroblastome: Prolifération maligne blastémateuse avec rare différenciation épithéliale.

❖ Cancers chez le jeune adulte: relativement rares (ostéosarcomes, maladie de Hodgkin, cancers testiculaires). Peuvent être en relation avec une stimulation hormonale ou un développement tissulaire intense ou une origine infectieuse.

❖ Les cancers de l'adulte augmentent de fréquence avec l'âge: en raison du temps d'exposition plus prolongé aux agents carcinogènes.

La baisse d'efficacité des systèmes de réparation de l'ADN et du système immunitaire est incriminée (Cancer de la prostate, Lymphomes...).

2. Facteurs génétiques

Facteurs génétiques et type de cancer:

Les facteurs génétiques ont un rôle très variable selon le type de cancer :

✓ Rôle mineur dans certains cancers induits par des carcinogènes chimiques (ex: cancer de vessie, après exposition aux amines aromatiques)

✓ Rôle prépondérant dans certains cancers familiaux, transmis sur un mode dominant (ex: rétinoblastome, polypose colique familiale).

✓ Rôle intermédiaire probable dans de nombreux cancers, avec interaction complexe entre les facteurs d'environnement et les facteurs génétiques. (ex: cancers cutanés, après exposition aux UV, plus fréquents dans la race blanche et chez les roux).

Les mécanismes de la susceptibililté génétique au cancer: Ils sont en partie connus:

➢ Variabilité génétique de la pigmentation cutanée (sensibilité aux UV)

➢ Variabilité génétique du métabolisme des agents carcinogènes chimiques,qui doivent souvent être activés (oxydation par cytochromes P450).

➢ Transmission familiale d'une mutation ou d'une micro-délétion d'un gène de susceptibilité, responsable du stade initial de la carcinogenèse. Ex:

polypose adénomateuse familiale : multiples polypes adénomateux coliques apparaissant dans l'enfance. développement d'un cancer colique à un âge jeune -> gène de susceptibilité APC

rétinoblastome: tumeur oculaire de l'enfant; transmise sur un mode autosomique dominant ->gène de susceptibilité Rb1

cancers familiaux :

→ Colon: gènes de prédisposition *hMSH2, hMLH1,* hPMS1, Hpms2...

→ Sein: gènes de prédisposition BRCA1, BRCA2...

➢ Transmission familiale d'une anomalie des mécanimes de réparation de l'ADN

xeroderma pigmentosum: lésions et cancers cutanés, dûs à un déficit de la réparation des lésions de l'ADN dûes aux UV.

ataxie-télangiectasie: grande sensibilité aux irradiations, (lymphomes++)

➢ Sensibilité génétique à certains virus oncogènes:

Ex: carcinome du naso-pharynx, associé à une infection par le virus d'Epstein-Barr.

Exemples de prédispositions familiales aux tumeurs chez l'homme

Gènes	Tumeurs ou prédisposition familiale
Proto-oncogènes	
MEN1, RET	néoplasies endocriniennes multiples
KIT, PDGFRA	tumeurs stromales gastrointestinales
CDK4	mélanomes
Gènes suppresseurs de tumeur	
RB	Rétinoblastome
TP53	syndrome de Li Fraumeni
NF1	tumeurs nerveuses (neurofibromatose)
Gènes impliqués dans le maintien de l'intégrité de l'ADN	
XPA	Xeroderma pigmentosum de type A, tumeurs cutanés
BRCA1	carcinomes mammaires et ovariens
MLH1, MSH2	carcinomes colorectaux

3. Facteurs hormonaux

L'état hormonal a probablement une importance sur la croissance de certains cancers, mais il n'est pas certain que les hormones aient un rôle au stade initial d'apparition du cancer.

- ❖ chez l'animal, certains cancers induits par des carcinogènes chimiques se développent préférentiellement dans un sexe ou dans l'autre.
- ❖ chez l'Homme, l'hormonodépendance du cancer du sein est bien établie. Elle est utilisée à titre thérapeutique: antagoniste des oestrogènes (tamoxifène), qui bloque les récepteurs oestrogéniques, et/ou l'ablation des ovaires.

Autre exemple: cancer de la prostate chez l'homme.

4. Les virus

L'étiologie virale de nombreux cancers animaux est connue depuis longtemps:

- virus du sarcome du poulet : Rous 1910
- virus du cancer du sein de la souris : Bittner 1930
- virus de la leucémie de la souris : Gross 1951....

Chez l'homme, on connait l'implication de virus dans l'apparition de certains cancers, les mécanismes exacts de la carcinogenèse restent mal connus.

Les altérations génétiques des cellules cancéreuses peuvent être secondaires à l'incorporation (intégration) du génome viral dans le génome cellulaire.

Mais cette intégration n'est pas démontrée pour tous les virus oncogènes.

On trouve des virus oncogènes :

- Parmi différents groupes de virus à ADN
- Parmi les virus à ARN, seuls les rétrovirus sont oncogènes: au cours de leur cycle de vie dans la cellule-hôte, un ADN est copié à partir de leur ARN, grâce à une reverse transcriptase virale.

❖ Virus oncogènes à ADN

Plusieurs cycles de vie dans la cellule-hôte sont possibles :

- ✓ avec intégration de la totalité du génome viral
- ✓ avec intégration d'une partie du génome viral
- ✓ sans intégration du génome viral, qui persiste dans la cellule sous une forme "épisomale".

Dans tous les cas, des gènes viraux jouent probablement un rôle actif dans la transformation cellulaire (mécanismes encore mal élucidés).

→ Virus du groupe Herpès

⇒ Virus d'Epstein-Barr (EBV): lymphome de Burkitt, carcinome du naso-pharynx.

⇒ virus HHV-8 à l'origine du sarcome de Kaposi

→ Papovavirus

⇒ Human papillomavirus: incriminés dans le cancer du col utérin: les types 16 et 18+++.

→ Virus de l'hépatite

⇒ Virus hépatite B : responsable d'un grand nombre d'hépatites chroniques et Incriminé dans le cancer du foie, très fréquent chez les porteurs chroniques du virus. La vaccination contre l'hépatite B pourrait réduire le taux des cancers du foie.

⇒ Le virus de l'hépatite C : participe également à l'apparition de certains cancers hépatiques.

❖ Virus oncogènes à ARN (rétrovirus)

Chez l'homme, le seul rétrovirus actuellement connu est le virus HTLV-I, à l'origine de leucémies-lymphomes T. Ce virus transforme les lymphocytes T humains, stimulés par l'interleukine 2.

5. Autres agents infectieux

✓ Schistosomiase et cancer de la vessie.
✓ Hélicobacter Pylori et cancer de l'estomac

6. Facteurs environnementaux

➢ Niveaux socio-économique: Manque d'informations, mauvaise alimentation, promiscuité, risque de contamination (cancer du col)...
➢ Facteurs alimentaires
❖ Régime alimentaire pauvre en fibres et riches en graisses animales: cancer du colon+++.
❖ Régime riche en fumaison et salaisons: cancer de l'estomac.
❖ Carence en vitamine D: cancer du sein+++.
➢ Tabac (tabagisme actif ou passif): sont incrimines dans de nombreux cancers poumons+++, col utérin.
➢ Alcool: Associé au tabac, il augmente le risque des cancers de la bouche, œsophage et larynx.

7. Agents chimiques

✓ Médicaments
❖ Les alkylants (chimiothérapie): cisplatin, chlorambucil ...
❖ Les agents immunosuppresseurs: augmentent la fréquence des lymphomes viro-induits.
✓ Chlorure de vinyle (plastique industriel) -> sarcome du foie
✓ Aflatoxine B : produite par un champignon, dans les arachides ou le riz moisis.
Le plus puissant des carcinogènes, en raison d'une forte capacité de fixation à l'ADN associé au cancer du foie, en Afrique, en association au virus de l'hépatite B.
✓ Pesticides organochlorés (lindane, dioxine ..) : stimuleraient directement la prolifération cellulaire, sans action sur l'ADN
✓ Autres agents: formaldéhydes, benzène, phorbol esters, phénol...

8. Agents physiques

❖ Radiations ionisantes :

Sont incriminées dans de nombreux cancers:

Cancers des mains des radiologues
Sarcome du foie après radiographies avec du thorotrast
Leucémies et cancers chez les survivants après les explosions nucléaires de Nagasaki et Hiroshima.
Cancers du poumon chez les mineurs, dans les mines d'uranium.

Expérimentalement: Leucémies et tumeurs solides induite après irradiation.

Les radiations ionisantes causent différents types de lésions de l'ADN (cassures, lésions des bases) entraînant :

la mort cellulaire des mutations, par réparation incorrecte de l'ADN parfois des anomalies chromosomiques.

❖ Les rayons Ultraviolets :Cancers de la peau plus fréquents chez les blancs, dans les zones exposées au soleil, chez les agriculteurs...
❖ Brulures: cancer de la peau sur cicatrice de brulure

Remarque : Certains facteurs tels que l'irradiation ionisante peuvent être à l'origine de différents types de cancers (voir tableau).

Lésion aiguë et complications tardives de l'irradiation ionisante		
Organe	**Lésion aiguë**	**Complications tardives**
Moelle osseuse	Atrophie	Hypoplasie, leucémie
Peau	Érythème	Atrophie épidermique et fibrose dermique, cancer
Cœur	-	Fibrose interstitielle
Poumon	Œdème, mort cellulaire endothéliale et épithéliale	Fibrose interstitielle et intra-alvéolaire ; cancer
Tractus gastrointestinal	Œdème, ulcération de la muqueuse	Ulcère ; fibrose ; sténose ; adhérences ; cancer
Foie	Maladie veino-occlusive	Cirrhose ; tumeur du foie
Rein	Vasodilatation	Atrophie corticale, fibrose interstitielle
Vessie	Érosion muqueuse	Fibrose sous-muqueuse ; cancer
Cerveau	Œdème, nécrose	Nécrose de la substance blanche, gliose ; tumeur cérébrale
Testicule	Nécrose	Atrophie tubulaire
Ovaire	Atrésie folliculaire	Fibrose du stroma
Thyroïde	-	Hypothyroïde ; cancer
Sein	-	Fibrose ; cancer
Thymus et ganglions lymphatiques	Atrophie	Lymphome

9. Métaux et fibres minérales

Leur rôle dans la carcinogénèse est lié à leurs propriétés physiques.

→ Métaux: Plusieurs métaux responsables de cancers chez l'homme:
- ✓ Arsenic: cancer cutané et bronchique
- ✓ Beryllium, chrome et nickel, aluminium: cancer du poumon, du nez

→ Fibres minérales:
- ✓ Amiante (asbestose): mésothéliome (cancer de la plèvre) et du poumon.

Notion de cancers professionnels

L'exposition a des métaux dans l'industrie d'extraction et de transformation peut être à l'origine du développement de nombreux cancers.

Métaux toxiques et carcinogènes		
Métal	**Maladie**	**Métier**
Plomb	Toxicité rénale Anémie, colique Neuropathie périphérique Insomnie, fatigue Troubles cognitifs	Fabrication de batteries, de munitions, employés de fonderie, peintre au pistolet, réparation de radiateur
Mercure	Toxicité rénale Contracture musculaire Démence Paralysie cérébrale Retard mental	Industrie du chlore et des alcalins
Arsenic	Cancer de la peau, du poumon, du foie	Mineurs, fondeurs, employés des raffineries de pétrole et de l'agriculture
Béryllium	Irritant aigu du poumon Hypersensibilité chronique pulmonaire Cancer du poumon ?	Raffinage du béryllium, fabrication aérospatiale, céramiques
Cobalt et carbure de tungstène	Fibrose pulmonaire Asthme	Fabricants d'outils, polisseurs de diamant, meuleurs
Cadmium	Toxicité rénale Cancer de la prostate ?	Fabrication et destruction de batteries, fondeurs, soudeurs
Chrome	Cancer du poumon et de la cavité nasale	Travailleurs des pigments, fondeurs, travailleurs de l'acier
Nickel	Cancer du poumon et des sinus de la face	Fondeurs, travailleurs de l'acier, placage électrique

IV. Différents agents de l'environnement conduisent au développement d'un cancer

- Agents initiateurs : ils induisent une lésion définitive de l'ADN (ex : mutation, cassure). Souvent, ces carcinogènes sont activés par des réactions métaboliques.
  - Exemples :
    - # carcinogènes chimiques : hydrocarbures polycycliques aromatiques (pétrole, tabac), amines aromatiques (colorants, industrie du caoutchouc), 2-naphtylamine, agents alkylants, aflatoxine b1 ;
    - # virus (hépatite B, d'Epstein-Barr, etc...);
    - # radiations.
- Agents promoteurs: ils favorisent l'expression d'une lésion génétique, préalablement induite par un agent initiateur. Ils n'induisent pas de lésions de l'ADN. Le temps écoulé entre l'initiation et l'apparition des tumeurs est réduit en présence d'agents promoteurs.
  - Exemples :
    - # esters de phorbol (TPA) (huile de croton);
    - # hormones : oestrogènes (cancer du sein);
    - # nutrition : alcool (tumeurs ORL), graisses alimentaires (cancers coliques);
    - # schistosomiase et cancer de la vessie.

V. Différents stades de la cancérogenèse

La transformation cellulaire se produit en plusieurs étapes :

1. Initiation :

L'agent carcinogène initial entraine des lésions génétiques cellulaires irréversibles, mais insuffisantes pour entrainer la transformation. Les cellules sont cependant devenues plus sensibles à la survenue d'autres altérations. Il est probable que de nombreuses cellules "initiées" présentes dans l'organisme restent stables et n'évoluent pas vers les stades ultérieurs de la carcinogenèse.

2. Notion de période de latence

Une période de latence, généralement assez longue, est observée chez l'animal et chez l'homme après exposition à un agent carcinogène. Ex: leucémies secondaires à une irradiation chez l'homme: latence minimale de 18 mois, en moyenne de 5 ans, parfois de 15 à 20 ans.

3. Promotion

Stade réversible, qui ne comporte pas de modifications de structure du génome caractérisé par une expression anormale de gènes, due à l'interaction :

→ des altérations génétiques survenues pendant le stade d'initiation et
→ de facteurs d'environnement, appelés "agents promoteurs".

C'est à ce stade qu'interviennent les facteurs de type âge, alimentation, hormone et état immunitaire. Les agents promoteurs agissent souvent au niveau de molécules ayant une fonction de récepteur. Les complexes "promoteur-récepteur" se lient à l'ADN et modifient l'expression de gènes de voisinage, dans les cellules initiées.

Ex: hormones (oestrogènes et androgènes)-> agents promoteurs des cancers du sein et prostate: Interactions avec des récepteurs spécifiques (oestrogéniques et androgéniques).

4. Progression :

Stade irréversible, au cours duquel le cancer devient apparent. Il Comporte des altérations génétiques majeures, avec des anomalies du caryotype, qui évoluent constamment en raison d'une instabilité chromosomique.

Les cellules tumorales ont perdu le contrôle de la conservation de la structure de leur génome au cours des divisions cellulaires.

Ces anomalies croissantes vont de pair avec l'acquisition des différentes caractéristiques du cancer: (Chapitre abordé ultérieurement)

- ✓ Dédifférenciation
- ✓ Invasion
- ✓ Capacité de donner des métastases
- ✓ Résistance à la chimiothérapie
- ✓ Echappement aux mécanismes du contrôle immunitaire de l'hôte
- ✓ Expression anormale de gènes (fœtaux, par exemple).

VI. Les cibles moléculaires de la cancérogenèse

3 types de gènes sont atteints par les altérations génétiques observées pendant les différents stades de la carcinogenèse:

- ❖ Proto-oncogènes et oncogènes cellulaires
- ❖ Gènes suppresseurs de tumeurs ou anti-prolifératifs
- ❖ Gènes contrôlant la mort cellulaire programmée (apoptose).

Dans les cellules normales, l'action conjuguée de ces 3 types de gènes maintient "l'homéostasie", en contrôlant la division, la différenciation, la mort cellulaire et la réparation de l'ADN.

C'est l'accumulation d'anomalies génétiques successives qui aboutit au cancer:

- ✓ Soit des anomalies acquises, localisées au niveau des cellules somatiques.
- ✓ Soit des anomalies transmises par les cellules germinales (mutations de gènes de susceptibilité) dans certains cancers familiaux.

Au delà d'un certain seuil, la prolifération cellulaire échappe à tout contrôle.

1. Proto-oncogènes (ou pro-oncogène) et oncogènes cellulaires :

Ces 2 types d'oncogènes interviennent dans la carcinogenèse: par activation entraînant leur surexpression (gain de fonction) sur un mode dominant positif (la mutation d'un seul allèle suffit). Leur activation survient à tous les stades de la carcinogenèse.

Les proto-oncogènes codent pour des protéines jouant un rôle dans la transmission des signaux qui contrôlent la prolifération cellulaire: (Facteurs de croissance , Facteurs de transcription etc...

Les oncogènes sont schématiquement classés en:

- # gènes immortalisants (ex : c-myc) codant pour des protéines nucléaires se liant à l'ADN;
- # gènes transformants (ex : KRAS, RET, KIT)

Remarque

L'accumulation des mutations au niveau des oncogènes potentialisent leurs effets transformants et aboutit à l'apparition d'une tumeur : coopération oncogénique.

ex: c-myc + c-ras chez la souris (l'expression d'un seul gène est insuffisante)

Dans de nombreux cancers, une ou plusieurs altérations géniques supplémentaires sont nécessaires, en particulier l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs.

→ Un même proto-oncogène peut être impliqué dans plusieurs cancers (voir tableau).

Exemples de proto-oncogènes impliqués dans des tumeurs humaines

Proto-oncogènes	Type d'anomalie	Exemples de tumeurs impliquées
ERBB1 (EGFR)	sur-expression ou mutation activatrice	nombreux carcinomes
ERBB2 (HER2)	amplification	carcinomes mammaires et ovariens
FLT3	mutation activatrice	leucémies aiguës myéloïdes
RET	mutation activatrice	carcinomes thyroïdiens
PDGFR	mutation activatrice	sarcomes, gliomes
KIT	mutation activatrice	tumeurs stromales gastro-intestinales
KRAS	mutation activatrice	carcinomes coliques, bronchiques, pancréatiques
NRAS	mutation activatrice	leucémies, mélanomes
BRAF	mutation activatrice	mélanomes
ABL	translocation	leucémie myéloïde chronique
CMYC	translocation	lymphome de Burkitt
NMYC	amplification	neuroblastomes
cycline D	translocation	lymphomes du manteau
CDK4	mutation activatrice	mélanomes

2. Gènes suppresseurs de tumeurs ou anti-prolifératifs

Interviennent dans la carcinogenèse par perte de fonction généralement sur un mode récessif : leur inactivation complète nécessite l'inactivation des 2 allèles.

Dans les cancers familiaux, il y a transmission d'un allèle muté (dans toutes les cellules), responsable de la prédisposition et l'autre allèle est inactivé. Dans les cancers sporadiques, les mutations sont somatiques.

ex:

- # gène Rb : gène de susceptibilité au rétinoblastome, dont il existe des formes familiales (bilatérales et précoces) et des formes sporadiques (unilatérales et tardives). Des mutations de RB sont retrouvées dans d'autres cancers.
- # gène P53, ayant une fonction complexe :
- ▪ rôle anti-prolifératif
- ▪ rôle dans le contrôle du cycle cellulaire et l'apoptose muté dans plus de 50% des cancers humains
- # gène WT1: néphroblastome (tumeur de Wilms)
- # gène NF1: neurofibromatose .
- # gènes DCC, MCC et APC: cancer du colon

3. Gènes contrôlant la mort cellulaire programmée (apoptose)

La découverte de ces gènes a modifié la conception du mécanisme de la tumorogénèse, pour certains cancers liés plus à une accumulation de cellules (par inhibition de la mort cellulaire programmée) qu'à une prolifération cellulaire .

- ✓ Gènes contrôlant négativement l'apoptose:
- # ex: BCL2 impliqué dans la t(14;18) des lymphomes folliculaires de faible malignité.
- ✓ Gènes favorisant l'apoptose :
- # la protéine P53 induit l'apoptose, en cas d'échec de la réparation de l'ADN
- # le proto-oncogène MYC peut, dans certaines conditions, induire l'apoptose (en cas de surexpression de MYC, en l'absence de signaux mitogéniques).

4. Rôle d'autres familles de protéines:

- ➢ Protéines du cytosquelette
- ➢ Protéines d'adhérence
- ➢ Facteurs de régulation de la traduction....
- ❖ Rôle de facteurs quantitatifs et cinétiques encore très mal connus
- ❖ Rôle majeur des interactions entre ces différents "acteurs moléculaires" : notion de réseaux de régulation cellulaire multiples et enchevêtrés, probablement variables selon le contexte cellulaire.

VII. Rôle de l'épigénétique

L'épigénétique correspond au domaine se focalisant sur toutes les modifications (ou facteurs) qui ne sont pas codées par la séquence d'ADN (méthylation...)

Elle régule l'activité des gènes en facilitant ou en empêchant leur expression.

L'hypo- ou l'hyper-méthylation de gènes ou de leurs séquences régulatrices peut moduler leur transcription, alors que la séquence d'ADN est normale. On parle de mécanismes épigénétiques par opposition aux mécanismes génétiques c'est-à-dire avec altération de l'ADN.

VIII. Impact de l'étude des gènes

- ✓ Enquête familiale: BRCA1 et cancer du sein
- ✓ Dépistage chez les sujet à risque (polypose)
- ✓ Traitement prophylactique: mastectomie prophylactique chez patiente BRCA1+
- ✓ Traitement ciblé (Kras dans CCR, Her2 dans cancer du sein.)
- ✓ Classification moléculaire pour identifier des groupes de tumeurs présentant des pronostiques différents.

IX. Conclusion

La maladie cancéreuse se caractérise par une prolifération de cellules devenues peu sensibles ou insensibles aux mécanismes d'homéostasie.

Ces cellules tumorales dérivent dans la grande majorité des cas d'une seule cellule (monoclonale).

Les particularités des cellules tumorales sont liées à l'accumulation d'altérations de leur génome.

Ces altérations sont le plus souvent acquises au cours de la genèse tumorale, mais certaines peuvent être d'origine héréditaire (prédispositions familiales).

Ces modifications vont s'inscrire à la fois dans le noyau, dans le cytoplasme et sur la membrane des cellules pathologiques.

Modes d'action des carcinogènes ou carcinogénèse

Carcinogènes chimiques

Les études épidémiologiques ont démontré de certains cancers à des produits chimiques : cancers chez les ramoneurs (goudron). Cancer bronchique et tabac ....

La définition d'une substance carcinogène est difficile: certains produits (promoteurs) augmentent l'efficacité d'autres produits, mais n'ont pas d'action carcinogène directe. Le pouvoir carcinogène est très variable: il est très faible pour le trichloréthylène et très élevé pour l'aflatoxine.

Mode d'action des substances carcinogènes: variable, parfois inconnu. Le carcinogène entraine généralement des lésions de l'ADN. Les erreurs des systèmes de réparation de l'ADN peuvent entrainer: la mort cellulaire ou des mutations, à l'origine de la carcinogenèse.

Il existe différents types de substances carcinogènes.

Classement selon leur origine

- ✓ Moisissures des plantes
- ✓ Alimentation
- ✓ Exposition professionnelle

Classement selon leur nature chimique

- ❖ Carcinogènes aromatiques : dérivés du goudron. (Exemple : benzopyrène). Ils provoquent de nombreux cancers expérimentaux chez l'animal. Chez l'homme, ils entraînent des cancers dûs au tabac. Ils n'ont pas une action carcinogène directe, mais doivent subir une activation métabolique, par des enzymes d'oxydation. Ils sont capables de se lier à l'ADN.
- → Une activation métabolique est nécessaire à l'action carcinogène. Les métabolites agissent directement sur l'ADN
- # Ex : Amines aromatiques : le cancer de vessie chez l'homme exposé à l'aniline (colorant) est connu depuis le début du siècle. Du même groupe: 2-naphtylamine, benzidine...
- ❖ Carcinogènes azoïques : trouvés dans l'alimentation, les médicaments, l'industrie.
- # ex: jaune de beurre (colorant) -> cancer du foie chez le rat.
- # Agents alcoylants : Action carcinogène directe, sans activation métabolique, par action mutagène. Ex: moutarde azotée

Susceptibilité génétique : xeroderma pigmentosum : anomalie autosomique récessive, avec importantes lésions et cancers cutanés, liés à l'exposition au soleil.

Mécanismes : Les UV entrainent des lésions de l'ADN, qui ne sont pas des cassures

- ➢ induction de dimères thymine T-T.
- ➢ Des anomalies de réparation de l'ADN (contrôlée par différents gènes), de différents types, démontrées dans le xeroderma pigmentosum, sont à l'origine des étapes initiales de la carcinogenèse.

Processus cancéreux

INTRODUCTION

- Le processus tumoral est une prolifération (multiplication) cellulaire anormale aboutissant à une néoformation tissulaire persistante et autonome, appelée tumeur (ou néoplasme), qui peut être bénigne ou maligne = cancéreuse
- L'étude des tumeurs est l'oncologie
- D'un point de vue pathologique les cancers sont des maladies génétiques
- Ils ont pour origine une modification quantitative et/ou qualitative de nos gènes
- La plupart des cancers ne sont donc pas eux-mêmes héréditaires

Cancérogenèse ou oncogenèse

La cancérogenèse est l'ensemble des phénomènes transformant une cellule normale en cellule cancéreuse

Origine = mutations de l'information génétique affectant les gènes qui contrôlent :

- ✓ le cycle cellulaire : les proto-oncogènes, les anti-oncogènes.
- ✓ L'apoptose
- ✓ La réparation de l'ADN

Il y a trois grandes catégories de gènes associés aux maladies cancéreuses :

les oncogènes ou proto-oncogènes — **les gènes suppresseurs de tumeurs** — **les gènes de réparation de l'ADN**

Comment des modifications génétiques peuvent-elles aboutir à l'apparition de tumeurs ?

- Une cellule dont l'ADN est abîmé par un agent interne ou externe à l'organisme possède un système de réparation habituellement efficace, qui permet de reconstituer assez rapidement un ADN normal. Toute mutation au niveau des gènes réparateurs de l'ADN peut donc entraîner l'apparition d'un cancer
- Les cellules cancéreuses échappent toujours au contrôle de leurs divisions, pourtant dû à des mécanismes d'origine génétique très efficaces. Il existe en effet deux types de gènes impliqués dans le contrôle de la division
- Les gènes activateurs de la division, ou proto-oncogènes, codent pour des facteurs de croissance. *Une mutation les transforme en oncogènes*, qui vont stimuler de manière excessive la prolifération cellulaire
- Les gènes inhibiteurs de la division, ou anti-oncogènes, ont l'effet inverse, puisqu'ils codent pour des protéines qui empêchent la multiplication des cellules. Toute mutation qui empêche l'expression de ces gènes, ou les fait coder pour une protéine non fonctionnelle, annule le contrôle de la division cellulaire et provoque une prolifération cellulaire anarchique

La Transformation cellulaire

Cet équilibre est maintenu par ≠ signaux (facteurs de croissance, hormones, cellules voisines, matrice extracellulaire...) sous la responsabilité de gènes

La rupture de cet équilibre

Prolifération cellulaire incontrôlée # Insensibilité aux signaux extérieurs

Les causes de cette rupture:

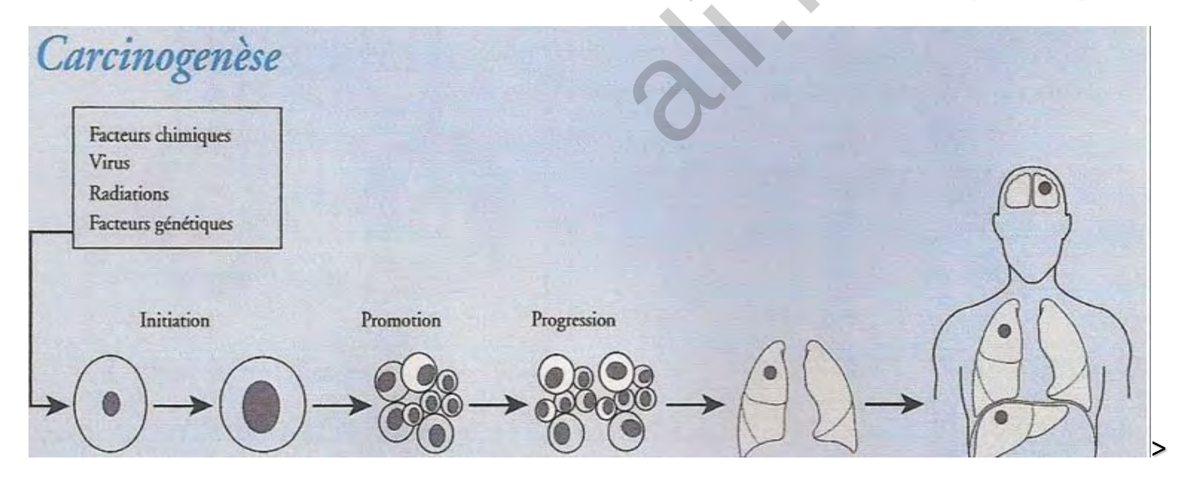
Anomalies des gènes contrôlant la vie et la prolifération des cellules

Le cancer est en tout 1er lieu une maladie de l'ADN et l'environnement est associé à ce processus

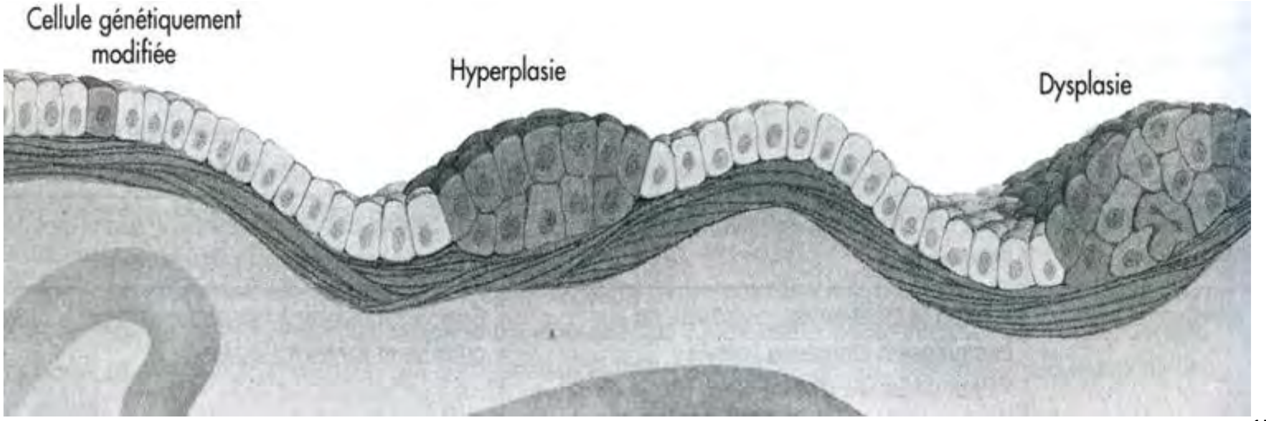
Les différents stades du processus tumoral

4 stades : *hyperplasie, dysplasie, cancer in situ, cancer invasif*

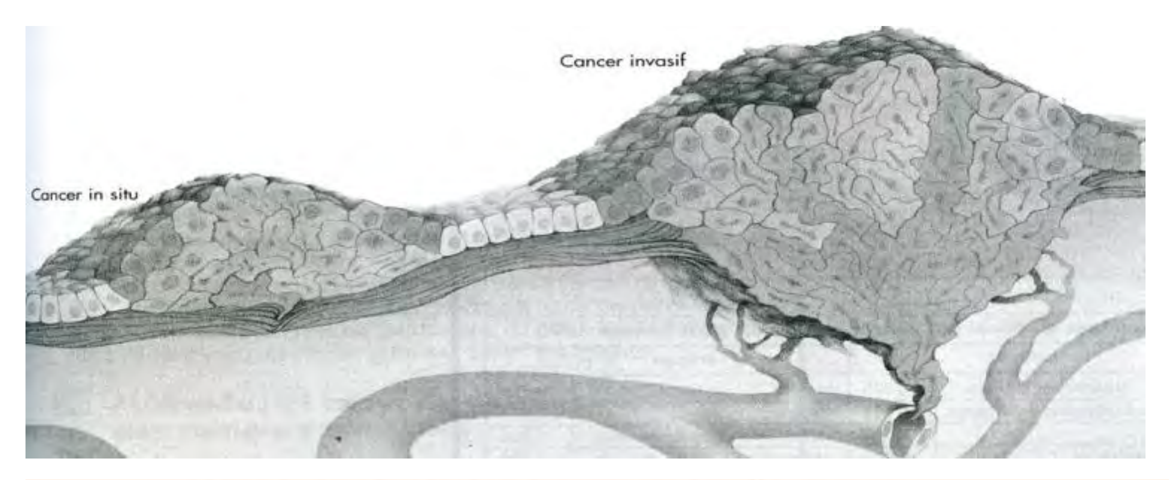
- ➢ Phénomène initiateur
- ✓ Modification du patrimoine génétique (mutation - translocation - amplification génétique.) qui amène à la suppression :
- d'un oncogène
- d'un gène suppresseur de tumeur
- *ce qui conduit à une capacité accrue de division*
- ➢ Promotion
- ✓ Les cellules cancéreuses échappent au mécanisme de réparation génétique et aux réactions de rejet de l'organisme. Les cellules se divisent plus rapidement que les autres cellules. *C'est l'hyperplasie, la dysplasie*
- ➢ Croissance tumorale
- ✓ Les cellules se divisent anarchiquement et présentent un aspect anormal. C'est le carcinome in situ, cancer infiltrant
- ➢ Dissémination tumorale
- ✓ Les cellules cancéreuses deviennent invasives et se détachent du foyer d'origine



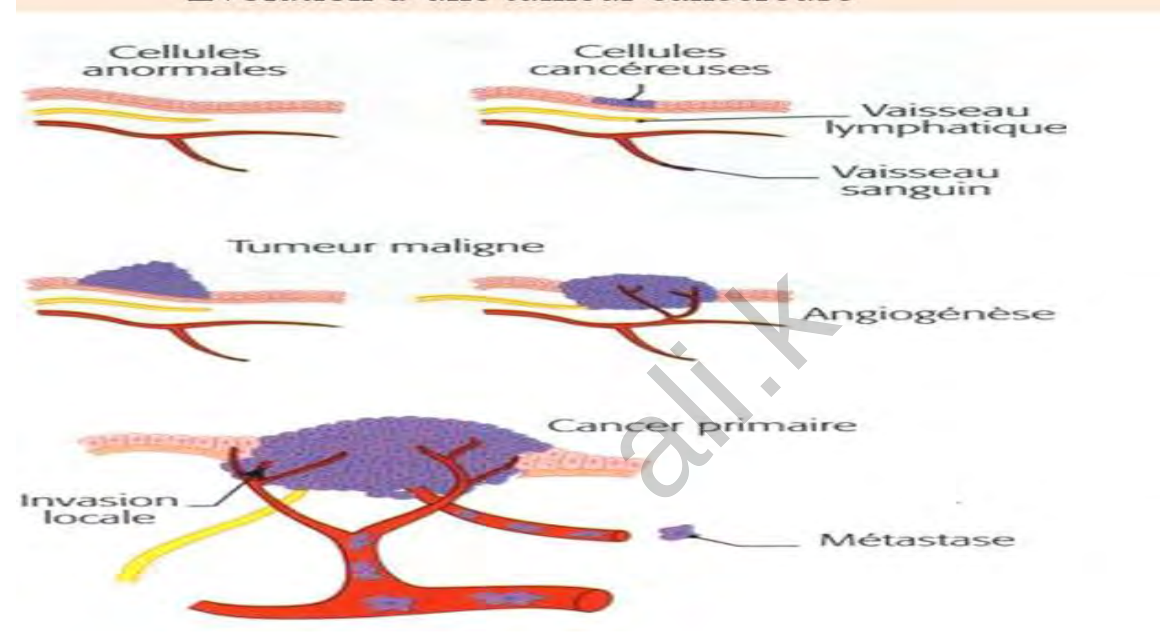
- ➢ Hyperplasie: développement exagéré d'un tissu ou d'un organe
- ➢ Dysplasie: anomalie du développement d'un tissu ou d'un organe



- *Cancer in situ:* tumeur maligne localisée (l'amas de cellules tumorales reste en place)
- *Cancer invasif:* les vaisseaux permettent aux cellules cancéreuses de migrer vers d'autres tissus, formant des tumeurs secondaires ou métastases



Evolution d'une tumeur cancéreuse



Deux grandes catégories de tumeurs sont connues :

CARACTERES	TUMEURS BENIGNES	TUMEURS MALIGNES (CANCERS)
ASPECT MACROSCOPIQUE	Bien circonscrites : régulières, bien délimitées	Mal limitées, irrégulières.
ASPECT MICROSCOPIQUE : STRUCTURE HISTOLOGIQUE.	Cellules bien différenciées, analogues aux cellules normales du tissu concerné.	Cellules mal différenciées, de différentes tailles avec de gros noyaux et de nombreuses mitoses.
VASCULARISATION	Tumeur plus ou moins vascularisée	Tumeur très vascularisée, saignant facilement.
EXTENSION	Repoussent les tissus voisins sans les envahir.	Envahissent les tissus voisins et donnent des tumeurs à distance ou **métastases**, car les cellules cancéreuses sont capables de migrer par les vaissseaux.
CROISSANCE	Lente	Rapide
RETENTISSEMENT SUR L'ETAT GENERAL	Etat général conservé	Atteinte de l'état général
TRAITEMENT	Simple : tumorectomie	Complexe : association de plusieurs traitements (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie...)
RECIDIVE APRES ABLATION	Non	Possible

Le tissu tumoral est composé:

- ✓ De cellules tumorales = cellules prolifératives anormales
- ✓ De cellules et de substances extracellulaires qui accompagnent les cellules tumorales = stroma

La cellule cancéreuse

- # Indépendance vis à vis des signaux de prolifération provenant de l'environnement
- # Insensibilité aux signaux antiprolifératifs
- # Résistance à l'apoptose
- # Prolifération illimitée (perte de la sénescence)
- # Capacité à induire l'angiogénèse
- # Capacité d'invasion tissulaire et diffusion métastatique

Anomalies du noyau

- ❖ Les noyaux sont globalement augmentés de taille => augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique.
- ❖ Les noyaux sont de taille inégale d'une cellule à l'autre : *anisocaryose*
- ❖ Les noyaux sont foncés, denses : *hyperchromatisme*
- ❖ La chromatine est anormalement répartie, en mottes

Stroma tumoral

Le stroma est un tissu conjonctif néoformé, fourni par l'hôte, non tumoral, assurant le soutien et la nutrition des cellules tumorales

Métastases

Métastases (ou tumeurs secondaires) : formation de nouveaux foyers tumoraux (les métastases) à distance du foyer initial (tumeur primitive), de même nature qu' elle et sans relation de contiguïté avec elle

Type	Tumeur primitive	Voie de dissémination	Métastases
Porte	Digestive (colon, estomac)	Système porte	Foie
Hépatique	Foie	Veines sus-hépatiques, cœur droit, poumons	Poumons
Cave	ORL, sein, thyroïde, Utérus, ovaire, testis	Cave sup, cœur droit, poumons Cave inf, cœur droit, poumons	Poumons
Pulmonaire	Poumon	Veines pulmonaires, cœur gauche, grande circulation	Ubiquitaire : os, foie, encéphale, …

Classification

Prévoir un pronostic.

- Adapter les traitements (ne pas proposer des traitements inutiles)
- Comparer les résultats entre des groupes homogènes de patients

Eléments à prendre en compte :

- Envahissement local
- Envahissement à distance
- Type histologique +/- grade
- État général.

En fonction du degré de différenciation :

- Tumeur de bas grade
- Tumeur de haut grade
- Plus le grade est élevé, plus la tumeur est agressive

Classification histo-pronostique :

- Scarff Bloom Richardson : sein
- Gleason: prostate

En fonction du stade : stade TNM

- T : tumeur (tumor).
- N : ganglion (node).
- M : métastase (metastasis).

Classification TNM des tumeurs à stades de la maladie

Stratégies thérapeutiques

Conditionnées par l'histoire naturelle du cancer.

Traitements locaux :

→ Chirurgie.
→ Radiothérapie.

Traitements systémiques :

→ Chimiothérapie.
→ Hormonothérapie, immunothérapie, thérapeutiques ciblées.

Tumeurs épithéliales

I. Introduction

- Tumeurs développées à partir *d'un épithélium*
- 3 types d'épithélium :
  - ✓ *malpighien (ou épidermoïde)*
  - ✓ *urothélial (ou paramalpighien, transitionnel)*
  - ✓ *glandulaire*
- Il existe 2 grands types de tumeurs:
  - ✓ Tumeurs bénignes: nomenclature variable selon le tissu (papillome, condylome, adénome)
  - ✓ Tumeurs malignes: *carcinome*

II. Tumeurs à différenciation malpighienne

1. Tumeurs bénignes:

a) Papillome

- Tumeur *cutanée* (verrue vulgaire) ou *muqueuse*.
- Fréquemment d'origine virale (*HPV*)
- Macroscopie: *tumeur végétante, exophytique, souvent framboisé sur les muqueuses, en saillie sur le plan du revêtement malpighien qui lui donne naissance*.
- Histopathologie: 3 critères :
  - *papillomatose :* crêtes épidermiques allongées
  - *acanthose :* épaississement de la couche épineuse
  - *hyperkératose :* épaississement de la couche cornée
- signes de bénignité
  - architecture conservée
  - pas d'atypies cyto-nucléaires
  - respect de la membrane basale
  - peu de mitoses, basales

b) condylome

→ Siège sur *les muqueuses* → TB lié à l'*HPV* → Mode de transmission sexuel.

→ Siège: exocol utérin++, vagin, vulve et zone ano-rectale plus rarement au niveau pharyngo- laryngé.

→ Macroscopie:

⇒ *acuminés* (en chou-fleur ou en crête de coq) ⇒ *plans*

→ Microscopie:

⇒ prolifération bénigne des cellules malpighiennes

⇒ signes d'infection virale

→ Les papillomes et les condylomes sont parfois multiples : *papillomatose* (laryngée, fosses nasales), *condylomatose* (génitale)

→ Evolution :possible transformation maligne

⇒ risque de dysplasie (*état précancéreux*)

⇒ puis de cancer (*carcinome malpighien*): condylomes plans génitaux, certaines papillomatoses des VAS.

2. Le carcinome in situ

- ✓ Carcinome in situ (CIS) ou carcinome intra-épithélial.
- ✓ *Prolifération localisée à l'épithélium, limitée par la membrane basale qui est respectée*.
- ✓ S'observent notamment au niveau de *la peau (maladie de BOWEN)* ou *le col utérin*.
- ✓ Sont *totalement guéris par exérèse chirurgicale*.

3. Carcinome des revêtements malpighiens

- Hormis le carcinome basocellulaire qui est limité au revêtement cutané, tous les autres sont *des carcinomes épidermoïdes* et ils partagent tous le même aspect histopathologique :
- La présence de signes architecturaux et cytologiques classiques de malignité
- Une différenciation variable:
  - # carcinomes épidermoïdes *bien ou moyennement différenciés* : la différenciation épidermoïde est reconnue par la présence de ponts d'union entre les cellules
  - # *carcinomes indifférenciés* : peuvent exister dans toutes les localisations et poser des problèmes de classement histologique nécessitant parfois une IHC[1].
- Une maturation variable (présence et qualité de la kératine):
  - # Le carcinome épidermoïde est alors appelé « *mature* » ou « *kératinisant* ».

a. Carcinomes cutanés

- Il s'agit de tumeurs très fréquentes.
- Sont *de diagnostic précoce* : lésions visibles, prélèvements faciles.
- On distingue *deux grands types très différents sur le plan clinique et histologique* :
  - # *Les carcinomes épidermoïdes* (spino-cellulaires)
  - # *Les carcinomes basocellulaires* qui sont limités à la peau.
- Facteurs de risque :
  - # Exposition prolongée au soleil, touche surtout les adultes de race blanche, principalement dans les régions découvertes, exposées au soleil (visage,oreilles, nuque, dos des mains).
- Lésions précancéreuses : kératose solaire (ou sénile), radiodermite, cicatrice de brûlure, ulcères cutanés; Prédisposition génétique (xeroderma pigmentosum)
- Carcinome baso-cellulaire
  - # prolifération ressemblant aux cellules de la couche basale de l'épiderme
  - # extension purement locale,
  - # Pas de métastase
- Carcinome spino-cellulaire :reproduit la couche des cellules épineuses extension locale puis métastases

b. Carcinomes malpighiens des muqueuses

ORL, œsophage, bronches (métaplasie), col utérin, anus

Facteurs de risque :

- ✓ Tabac +++ (bronches)
- ✓ association tabac-alcool (ORL, œsophage)
- ✓ infection HPV (col, anus)

Macro : Tumeur ulcérée, ulcéro végétante, végétante, infiltrante

L'aspect histologique est le même que celui des carcinomes spinocellulaires

Métastases ganglionnaires +++

[1] expression intense de la Cytokératine 5/6

I. Tumeurs urotheliales

- ➢ A partir de l'épithélium urothélial (ou *transitionnel* ou *paramalpighien*) :
- ✓ vessie
- ✓ uretères
- ✓ bassinets
- ✓ Calices
- ➢ Tumeurs urothéliales bénignes sont rares :
- ✓ papillome à cellules transitionnelles de Mostofi
- ✓ papilome inversé
- ➢ Carcinomes urothéliaux
- ✓ fréquents
- ✓ homme > 40 ans
- ✓ Risque : tabac, exposition professionnelle (colorants), bilharziose
- ✓ *souvent multifocaux et récidivants*
- ✓ *importance de la cytologie urinaire pour le dépistage*

[redacted] Carcinomes urothéliaux : formes papillaires ++

cystoscopie [redacted]

- ➢ évolution [redacted]
  agressive [redacted] d'emblée
- ➢ Histologie:
- ✓ papilles avec un axe conjonctivo-vasculaire, recouvertes de cellules urothéliales tumorale[redacted]
- ✓ forme non invasive : respect de la membrane basale
- ✓ forme invasive : franchissement de la MB

[redacted] Carcinomes urothéliaux non papillaires invasifs

[redacted]

- → [redacted]
- ➢ Evolution :
- ✓ Variable
- ✓ tumeur bénigne isolée
- ✓ tumeur récidivante au fil des années et nécessitant des exérèses itératives,
- ✓ Carcinome d'évolution rapidement sévère;
- ➢ Paramètres histopathologiques pronostiques :
- ❖ le stade [redacted]
- ✓ Tumeur [redacted]
  muscle(TVNIM)≈2/3 TV (TVNIM= pTis- Ta- T1)
- ✓ [redacted]
- ❖ le grade: [redacted]
  (anomalies architecturales, atypies nucléaires, [redacted]

II. Tumeurs à différenciation glandulaire

- ➢ Tumeurs les plus fréquentes:
- ✓ bénignes: *adénomes*
- ✓ malignes : *adénocarcinomes*.
- ➢ Intéressent les organes creux, les parenchymes glandulaires exocrines et endocrines.
- ✓ Organe creux (TD, canal, excréteur)
- ✓ Parenchyme de type exocrine : sein, pancréas exocrine , prostate..
- ✓ Parenchyme de type endocrine : thyroïde, parathyroïde, pancréas endocrine.
- ➢ Adénocarcinomes: différenciation est variable, comme pour les carcinomes malpighiens.
- ➢ Un adénocarcinome est:
- ✓ *Différencié :* quand la prolifération rappelle le tissu d'origine : architecture glandulaire persistante, aspect sécrétoire.
- ✓ *Peu ou indifférencié:* quand les caractères glandulaires sont moins nets ou absents: dans ce cas, des caractères de différenciation peuvent être mis en évidence par :

→ Des colorations histochimiques: BA, PAS (présence de mucus).
→ L'immunohistochimie:
⇒ Antigène prostatique spécifique (PSA): ADK de la prostate.
⇒ Récepteurs hormonaux pour un cancer du sein.
⇒ TTF1 pour un cancer bronchique.
⇒ Les cytokératines pour les tumeurs digestives, ovariennes .....).

- Un adénocarcinome est *métaplasique*, quand la prolifération présente des caractères habituellement rencontrés dans des tumeurs d'autre origine: adénocarcinome lieberkühnien, développé dans l'estomac.

1) Tumeurs des organes creux

❖ Tumeurs des revêtements muqueux glandulaires:

- Muqueuses digestives: estomac, colon et rectum beaucoup plus
- rarement grêle
- Muqueuses utérines, endomètre, plus rarement endocol
- Voies biliaires et pancréatiques
- Bronches,...

a. TB: Adénome

- polype sessile
- Pédiculé

❖ Adénomes colo-rectaux: 4 types:

- Adénomes tubuleux :
  - ✓ prolifération proche des glandes de Lieberkühn
- Adénomes villeux:
  - ✓ fines digitations, papilles à axes conjonctifs grêles
- Adénomes tubulo-villeux :
  - ✓ associent les deux aspect précédents.
- Adénome festonné:
  - ✓ Architecture dentelée de l'épithelium.

- Modifications cellulaires et architecturales qui permettent de les classer comme *des lésions précancéreuses* ou *dysplasies* (bas et haut grade).

b. Adénocarcinome coloréctaux:

- Très fréquent (la seconde cause de décès par cancer),
- Âge moy: 60 à 65 ans
- Siège (66%) sur le rectosigmoïde, plus rarement sur le colon gauche, le caecum ou le transverse.
- Troubles du transit et hémorragies

- Macroscopie:
  - bourgeonnant
  - ulcéro-bourgeonnant
  - infiltrant (linite gastrique)
  - aspect gélatineux en cas de forte sécrétion de mucus : « carcinome mucineux » ou « carcinome colloïde muqueux »
- Microscopie: critères de malignité :
  - Désorganisation architécturale
  - Atypies cytonucléaires
  - Infiltration
- Différenciation (% structures glandulaire)
  - Bien >95%
  - Moyennement: 50-95%
  - Peu différencié < 50%
- Muco sécrétion très abondante, dissociant les formations carcinomateuses et le stroma carcinome colloïde muqueux

- Evolution :
- Extension : traversent progressivement différentes tuniques pariétales vers la séreuse, avec souvent invasion lymphatique.
- Métastases les plus fréquentes: ganglionnaires et hépatiques. Le stade TNM est basé sur le degré d'envahissement de la paroi colique etl'atteinte métastatique.
- Relations adénome-cancer

⇒ Filiation entre tumeur bénigne (adénome) et tumeur maligne (adénocarcinome) .

⇒ 10 à 15% des adénomes sont susceptibles de cancérisation.

⇒ La grande majorité des ADK coliques dérive d'un polype adénomateux.

⇒ Polypose adénomateuse colique familiale:adénomatose caractérisée par le développement progressif de très nombreux adénomes rectocoliques, avec une évolution inéluctable vers l'apparition d'un ou plusieurs adénocarcinomes coliques (mutation du gène APC).

2) Tumeurs des parenchymes exocrines

- Ce sont des tumeurs développées dans des organes pleins :

Glandes annexes du tube digestif: foie, pancréas, glandes salivaires

Seins, glandes sudorales

Ovaires, prostate, reins,...

Le foie, le pancréas, les ovaires sont également le siège de tumeurs endocrines.

a. Caractères communs:

- TB :
  - Unique , arrondie, encapsulée, homogène, de même consistance et de même coloration que le tissu normal voisin qu'elle repousse et déforme.
  - Peuvent être kystiques (cystadénome)
- TM:
  - Uniques ou multiples, de forme irrégulière, mal limitées, (étoilée), dures.
  - Nodulaires , uniques ou multiples.
  - Remaniements nécrotiques (pouvant réaliser des pseudokystes) et hémorragiques.
  - Consistance généralement ferme, sauf en cas de nécrose.
  - Peuvent être kystiques (cystadénocarcinome), principalement au niveau de l'ovaire.
  - Forme particulière : le squirrhe qui est particulier par sa dureté et son caractère rétractile, dus à l'existence d'un stroma fibreux abondant

b. Glande mammaire:

1. Tumeurs bénignes: adénofibrome

- Femme jeune.
- Tumeurs arrondies, ferme et mobiles
- Prolifération de canaux galactophoriques 2 assises cellulaires
  - ✓ C.cylindriques
  - ✓ C.myoépithéliales
- + prolifération de tissu conjonctif (palléal) «fibroadénome »
- Pronostic : ils ne récidivent pas si l'exérèse a été

2. Tumeurs malignes: carcinome mammaire

- Une femme sur 8
- Facteurs de risque :
  - ✓ augmentation du risque avec l'âge,
  - ✓ Importante exposition aux oestrogènes (intervalle long entre la puberté et la ménopause) ou exogène,

- ✓ Obésité , régime riche en graisses,
- ✓ Histoire familiale de cancer de sein, BRCA1 & BRCA2
- ❖ Macroscopie: ferme, mal limitée, tumeur stellaire, adhérente rétraction du mamelon
- ❖ Microscopie: Prolifération plus ou moins bien différenciée
- # Canalaire infiltrant: structure canalaire, travées ou massif
- # Lobulaire: cellules non cohésives en files indiennes
- ❖ Pronostic:
- ✓ Grade histopronostique de Scarff, Bloom et Richardson SBR :
  - Degré de différenciation glandulaire
  - Importance des anomalies cytonucléaires
  - Nombre de mitoses.
- ✓ T.N.M. clinique (taille de la tumeur, nombre et siège des adénopathies métastatiques, métastases viscérales)
- ✓ Emboles vasculaires, lymphatiques
- ✓ Indexe mitotique élevé

Tumeurs à différenciation endocrine

- ❖ Développées :
- ✓ glandes endocrines individualisées (Hypophyse, surrénale, throïde, parathyroide, pancréas endocrine)
- ✓ système endocrinien diffus,multiples localisations: essentiellement tube digestif et bronches plus rarement thymus, voies biliaires, foie, cellules C de la thyroïde, ovaire, col utérin et peau.
- ❖ peuvent être multiples, dans un même tissu ou dans plusieurs organes dans le cadre d'un syndrome des NEM (NEM1+NEM2)

a. Caractères généraux:

- ➢ Présence de grains neurosécrétoires intracytoplasmiques, de nature neuropeptidique et polypeptidique est mise en évidence par:
- ✓ Colorations argentiques : grimélius
- ✓ Immunohistochimie : chromogranine, synaptophysine, NSE (peu spécifique) définissant le caractère neuroendocrine.
- ✓ Recherche de sécrétions spécifiques peut être effectuée : gastrine, insuline, VIP…
- ✓ La ME : présence de grains denses intra-cytoplasmiques.

b. Adénomes endocriniens

- ➢ TB se développent sur une glande endocrine.
- ➢ Peuvent sécréter une hormone (adénomes sécrétants):
- ❖ adénomes parathyroïdiens: élévation de la sécrétion de parathormone avec hypercalcémie
- ❖ adénomes thyroïdiens: hyperthyroïdie
- ➢ ou ne pas en sécréter (adénomes non sécrétants) fréquents sur la thyroïde, sur l'hypophyse et, pls raremnt sur les glandes corticosurrénales.
- ➢ Diagnostic :L'examen clinique et/ou l'imagerie médicale permettent d'identifier l'adénome. Seule l'histologie (biopsie) permet d'affirmer le diagnostic.
- ➢ Évolution et traitement : L'évolution est variable selon les localisations. Les adénomes des glandes endocrines peuvent demeurer asymptomatiques et sans danger ; les adénomes sécrétants peuvent nécessiter une ablation.

c. Tumeurs endocrine bien différencié: Plus fréquentes.

- Macroscopie : masse arrondie, unique ou multiple, encapsulée, de coloration jaune ou beige.
- Microscopie :
  - Travées , ilôts, nids, vésicules (thyroïde), séparées les unes des autres par un riche réseau capillaire (stroma endocrinoïde)
  - Cellules régulières monotonnes, atypies minimes
- Tumeur carcinoïde
  - ✓ Fréquente dans l'appendice et le grêle, les bronches .
  - ✓ L'architecture carcinoïde typique peut s'observer dans les tumeurs carcinoïdes vraies, sécrétant de la sérotonine et pouvant se traduire par un syndrome clinique particulier et dans des tumeurs endocrines sécrétant une ou plusieurs hormones.
  - ✓ Nécrose, 2<mitose <10: atypiques

d. Tumeurs endocrine morphologiquement malignes:rares

- ✓ Carcinome médullaire de la thyroïde
- ✓ Corticosurrénalome malin

- Carcinome à petites cellules (poumon++,…)
  - Petites cellules (Taille < 3x Nx lymphocyte) indifférenciées « en grain d'avoine », comportant de nombreuses mitoses >10, nécrose
  - Évolution très rapide, s'accompagne précocement de métastases (ganglions médiastinaux, foie, cerveau, moelle osseuse) rendant la chirurgie inutile.
  - Initialement très chimiosensible

LES TUMEURS MÉSENCHYMATEUSES

I. Généralités –terminologie

Le terme de tumeur mésenchymateuse est synonyme de tumeur des tissus mous (tissu conjonctif commun et spécialisé)

Les TBs: préciser le nom du tissu d'origine auquel on ajoute le suffixe ome (fibrome-lipome –angiome)

Les TMs :le nom du tissu d'origine auquel on ajoute le suffixe sarcome (liposarcome-angiosarcome- fibrosarcome)

Tissus d'origine	Tumeurs bénignes	Tumeurs malignes
Muscles striés	Rhabdomyome	Rhabdomyosarcome
Muscles lisses	Léiomyome	Léiomyosarcome
Tissu synovial	Ténosynovite à cellules géantes	Synovialosarcome
Tissus fibreux	Fibrome	Fibrosarcome
	Fibromatose	
Graisse	Lipomes	Liposarcome

- La classification des tumeurs conjonctives repose actuellement sur le type de tissu formé par la tumeur (différenciation) et non plus sur la cellule à partir de laquelle la tumeur est supposée naitre (histogenèse).
- Chaque type tumoral est divisé en tumeurs bénignes et malignes, et pour certains types apparait une troisième catégorie: les tumeurs de malignité intermédiaire.
- Les tumeurs bénignes conjonctives sont plus fréquentes. Elles sont habituellement de petite taille, superficielles.
- Elles ne métastasent pas, mais peuvent récidiver localement si l'exérèse est incomplète.
- Classiquement: Absence de nécrose tumorale, d'atypie cyto-nucléaire et mitoses rares.
- Les tumeurs malignes conjonctives sont appelées sarcomes. Elles sont rares (1 % des cancers).
- Si les cellules tumorales sont peu différenciées, il est parfois difficile d'en préciser la nature (utilité de l'IHC, de la biologie moléculaire, ME).

L'analyse histologique appréciera :

- ✓ la morphologie des cellules tumorales (fusiformes, rondes) ;
- ✓ l'existence d'une différenciation ;
- ✓ l'importance et l'aspect de la vascularisation et du stroma ;
- ✓ la présence de remaniements (nécrose, calcification, hémorragie…).

II. LES FACTEURS PRONOSTIQUES

Les facteurs pronostiques importants sont :

- le type histologique
- la taille de la tumeur
- la localisation (superficielle ou profonde) de la tumeur
- l'état des limites de la résection chirurgicale
- le grade histopronostique.

III. LE GRADE HISTOPRONOSTIQUE

Le grade histopronostique des sarcomes des tissus mous comporte trois grades de malignité et repose sur l'évaluation de trois paramètres:

- le degré de différenciation tumorale;
- l'activité mitotique;
- la proportion de tissu tumoral nécrose.

IV. LES TUMEURS DU TISSU CONJONCTIF COMMUN

1. FIBROMES:

Ce sont des proliférations bénignes, d'évolution lente.

⇒ Ils sont constitués de fibroblastes associés à une plus ou moins grande quantité de fibres collagènes disposées en faisceaux.

⇒ Ils peuvent siéger n'importe où dans le tissu conjonctif commun, mais s'observent surtout dans la peau et les voies aériennes supérieures (fosses nasales, rhinopharynx) où ils sont souvent très vascularisés

2. FIBROSARCOME

- Tumeur mésenchymateuse maligne
- ✓ qui touche les sujets âgés de sexe masculin
- ✓ de siège ubiquitaire

- Macroscopie: Tumeur non encapsulée, mais circonscrite de consistance dure et de coloration blanchâtre.
- Microscopie: prolifération de cellules fusiformes agencée en longs faisceaux entrecroisés, de densité cellulaire élevée avec atypies cyto-nucléaires et mitoses.
- Evolution: Récidives locales et métastases.

V. TUMEURS VASCULAIRES

1. TUMEURS VASCULAIRES BÉNIGNES

On décrit plusieurs types en fonction de leurs origine

- ✓ les hémangiomes se développent à partir des vaisseaux sanguins
- ✓ les lymphangiomes à partir des vaisseaux lymphatiques.

LES HEMANGIOMES

Les hémangiomes capillaires

- ✓ Siege :peau et muqueuses
- ✓ Histologie: prolifération de petits vaisseaux

les hémangiomes caverneux

- ✓ Siège : peau muscle ,foie
- ✓ Histologie: Lacunes anastomosées contenant du sang séparées par des cloisons fibreuses bordées par des cellules endothéliales.

LES LYMPHANGIOMES:

- ✓ Siege: cou,plancher buccal
- ✓ Histologie: prolifération de vaisseaux lymphatiques contenant de la lymphe

- ✓ les Angiomatoses : présence d'hémangiomes multiples caractérise divers syndromes.

2. ANGIOSARCOME
- Tumeur vasculaire maligne
- Siege: os, muscle, foie, rate,peau
- Macroscopie: masse hémorragique friable avec remaniements kystiques
- Histologie: prolifération cellulaire maligne avec cavités vasculaires contenant des hématies.

3. LE SARCOME DE KAPOSI
- une prolifération de cellules fusiformes, creusée de fentes vasculaires séparées par du tissu collagène, parsemée de macrophages surchargés en hémosidérine.
- Cette tumeur est habituellement unique et localisée dans le derme chez les sujets âgés.
- Une forme d'évolution rapide avec localisations multiples (cutanées mais aussi viscérales) est décrite en Afrique mais aussi chez les sujets atteints de SIDA.

VI. LES TUMEURS MUSCULAIRES

1. les rhabdomyomes:
- Tumeur bénigne très rare ,issue du muscle strié
- Ex=rhabdomyome cardiaques

2. les rhabdomyosarcomes:
- Tumeurs de l'adulte, siège au niveau des muscles des membres
- macroscopie: tumeur volumineuse mal limitée
  - A la coupe aspect fasciculé avec remaniements necrotico-hemorragique
- Microscopie: prolifération de cellules néoplasiques volumineuses à cytoplasme acidophile avec noyaux volumineux.

3. LES LÉIOMYOMES
- sont des tumeurs musculaires lisses bénignes, fréquentes, bien différenciées.
- Ils sont extrêmement fréquents dans le corps utérin : les léiomyomes utérins, souvent multiples, parfois appelés à tort fibromes
- C'est une tumeur ronde, bien limitée, non infiltrante et sans atypies cytonucléaires, constituée de cellules musculaires lisses et de collagène .

4. LES LÉIOMYOSARCOMES
- → sont des tumeurs musculaires lisses malignes. Elles surviennent électivement chez l'adulte, tant au niveau de la peau que des viscères creux, dont l'utérus
- → Elle infiltre la paroi, et comporte des atypies cytonucléaires et de la nécrose le plus souvent. C'est une tumeur rare et de mauvais pronostic

VII. TUMEURS ADIPEUSES

1. LES LIPOMES
- ✓ Ce sont des tumeurs fréquentes.
- ✓ Les lipomes sont des tumeurs bénignes, superficielles, qui s'observent surtout après 45 ans.
- ✓ Ils sont constitués d'adipocytes, ressemblant à du tissu adipeux mature.
- ✓ L'aspect macroscopique est celui d'une tumeur homogène, flasque, jaunâtre

2. LES LIPOSARCOMES

- ✓ Tumeurs mésenchymateuses malignes
- ✓ Siege: les membres ,retro péritoine ;tissu cutané
- ✓ Macroscopie: aspect multinodulaire; blanc jaunâtre de consistance molle
- ✓ Microscopie: on distingue plusieurs variétés histologiques:
  - Liposarcome myxoide
  - Liposarcome bien différencié
  - Liposarcome pléomorphe

VIII. LES TUMEURS CARTILAGINEUSES

1. LES CHONDROMES

- ➢ Siege : les os longs
- ➢ Chondromatose généralisée (maladie d'ollier risque de transformation maligne)
- ➢ Macroscopie : Tumeur nodularisée ou polylobée de couleur blanc-nacré
- ➢ Microscopie : Prolifération de chondrocytes réguliers dans une substance fondamentale cartilagineuse

2. CHONDROSARCOME

- ✓ Age : tumeur de l'adulte
- ✓ Siege :tronc (bassin,omoplate,sternum) os long
- ✓ Macroscopie : tumeur de grande taille mal limitée d'aspect hétérogène
- ✓ Microscopie : le tissu tumoral est composé de lobules complètement séparés par du tractus fibreux fait de substance fondamentale dans laquelle baigne des cellules isolées ou regroupées siège des caractères cytologiques de malignité
- ✓ Evolution: lente locale métastases tardives

IX. LES TUMEURS DU TISSU OSSEUX

1. OSTEOME

- Le diagnostic des tumeurs osseuses repose sur : les données cliniques ,radiologiques et histopathologiques
- Siège: crâne et os de la face
- Macroscopie: masse impacte d'os
- Microscopie: présence d'un tissu osseux mature bien différencié

2. OSTEOME OTEOIDE:

- Siege: diaphyse des os longs
- clinique: douleurs
- Microscopie: présence d'un tissu conjonctif jeune richement vascularisé au sein duquel existe des travées osseuses.

3. OSTEOSARCOME

- o âge : tumeur de l'enfant de l'adulte jeune
- o Siege: métaphyse des os longs
- o Macroscopie: tumeur blanchâtre molle friable qui détruit l'os et infiltre les parties molles
- o Microscopie: aspect sarcomateux formant directement de l'os
- o Evolution: pronostic sombre

LES TUMEURS SPECIALES

I. Introduction

Les tumeurs spéciales regroupent:

- <u>les tumeurs du SNC & SNP.</u>
- <u>les tumeurs du système mélanogène:</u>
  - ✓ *bénignes: Naevus.*
  - ✓ *malignes: Mélanome.*
- <u>les Lymphomes B, T & le lymphome de Hodgkin.</u>
- <u>les tumeurs embryonnaires:</u>
  - ✓ *les tumeurs du blastème.*
  - ✓ *les tumeurs germinales.*

II. Les tumeurs du SNC & du SNP

- <u>Généralités:</u> Notion de bénignité et de malignité ≠te.
- <u>Rappels:</u>

❖ <u>Embryologique</u>: Tube neural -> formation ectodermique provenant de la gouttière neurale -> neurones + astrocytes + oligodendrocytes

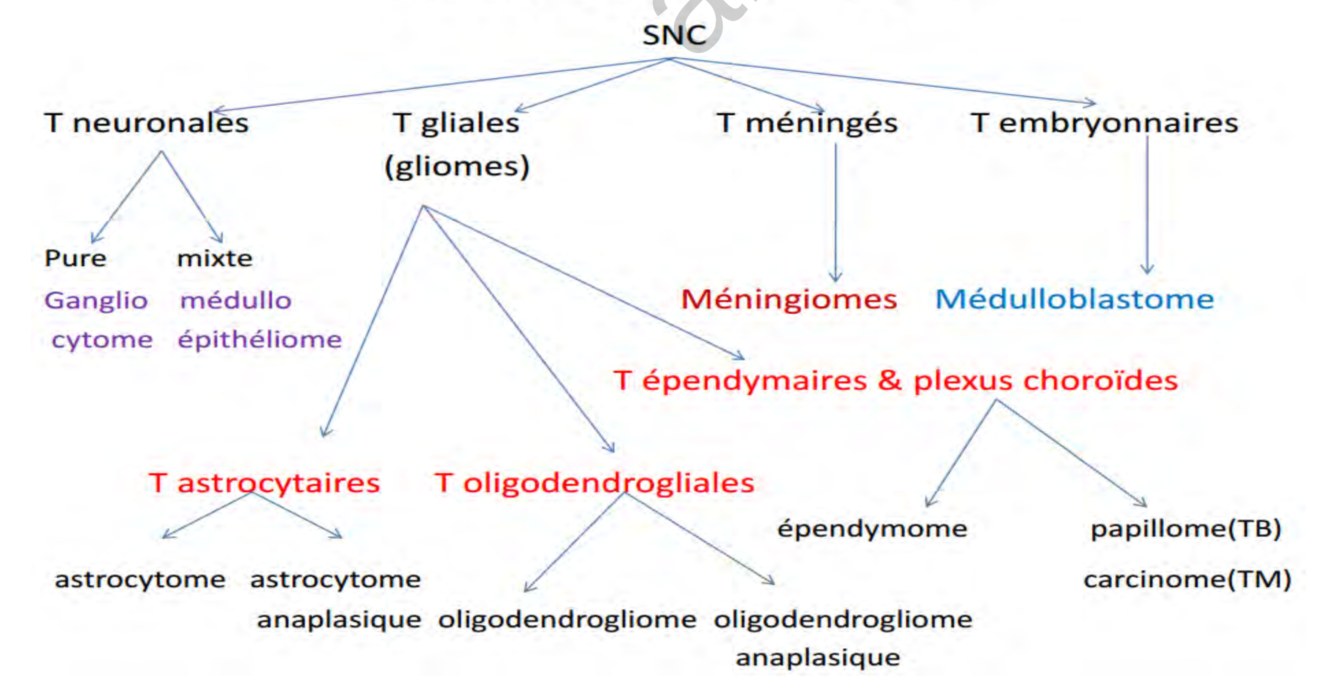
Tube neural en migrant, laisse un revêtement épendymaire -> épendyme.

❖ <u>Histologique:</u>

Tissu nerveux est constitué de:

1. Neurones= cell ganglionnaires.
2. Névroglie: tissu de soutien nourricier:
   - ✓ Astrocytes .
   - ✓ Oligodendrocytes.
   - ✓ Ependymocytes.
3. Enveloppes: Méninges
   - ✓ Dure mère.
   - ✓ Arachnoïde.
   - ✓ Pie-mère.

Les tumeurs du SNC

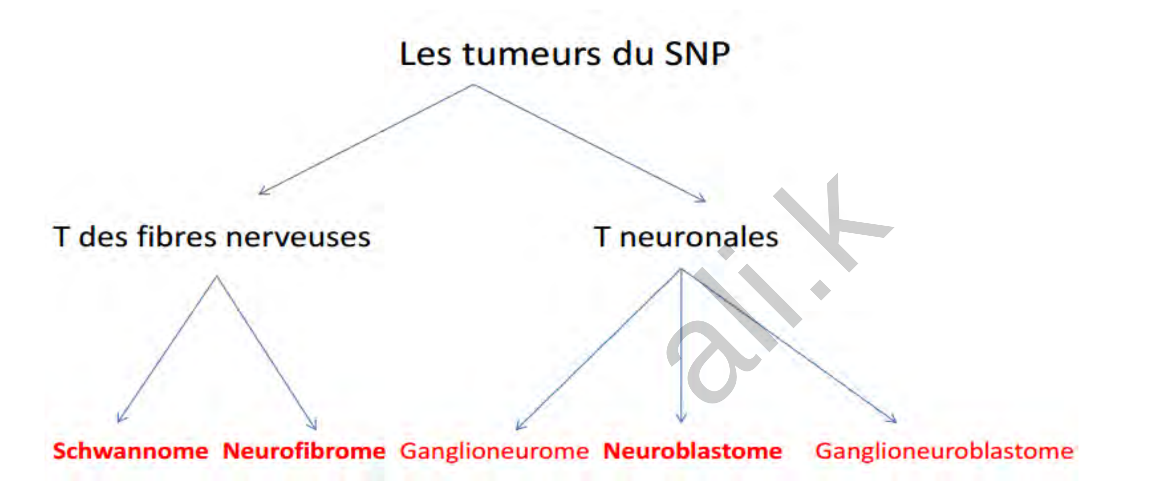


<u>Les tumeurs du SNC Classifications:</u>

- Classification de l'OMS 2007 fondée essentiellement sur les caractères morphologiques, récemment actualisée en 2016 (biologie moléculaire).

- Grading de KERNOHAN pour les tumeurs gliales prend en considération:
  - ✓ La nécrose.
  - ✓ La prolifération endothélio vasculaire.
  - ✓ La densité cellulaire.

Tumeur	Siège	Age	Grade
Astrocytome	Cerveau Cervelet	Adulte Enfant	Faible à élevé Faible
Oligodendrogliome	Cerveau	Adulte	Faible à ↑
Glioblastome	Cerveau	Adulte	↑
Méningiomes	Méninges	Adulte	↓
Ependymome	4ème ventricule Moelle	Adulte Enfant	↑ ↓
Médulloblastome	Cervelet	Enfant	↑



Tumeurs nerveuses périphériques

- Les schwannomes (ou neurinomes): proliférations tumorales bénignes des cellules de Schwann de la gaine des nerfs.
- Les neurofibromes: proliférations de cellules conjonctives de type fibroblastique qui dissocient une structure nerveuse.

Ils peuvent être sporadiques isolés ou multiples, compliquant une maladie de Recklinghausen (neurofibromatose de type I).

- Les tumeurs malignes sont les schwannomes malins ou « tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques».

Neuroblastomes périphériques:

tumeurs solides les plus fréquentes de l'enfant, âge moyen : 2 et 3 ans. sécrétant des catécholamines.

- ❖ Siège: Dérivées de cellules de la crête neurale, elles sont situées soit au niveau des ganglions sympathiques soit dans la médullosurrénale.
- ❖ Microscopie: prolifération de petites cellules rondes appelées neuroblastes, dont la différenciation est variable.

- ❖ Pronostic: Evolution spontanée habituellement agressive et très rapide avec extension métastatique et décès.
- → Toutefois, un phénomène de différenciation vers un tissu mature (maturation) est parfois observé, spontanément ou surtout sous l'effet du traitement chimiothérapique.
- → Le pronostic dépend de l'âge (plus favorable avant 18 mois), du stade, du statut de l'oncogène NMyc (plus favorable si cet oncogène n'est pas amplifié), et de critères histopronostiques (différenciation, taux de mitoses et de caryorrhexis).

III. Les Tumeurs Embryonnaires

1. Introduction:

Déf: Prolifération néoplasique développée à partir des cellules embryonnaires.

catégories: T du Blastème +T germinales.

Fréquence; enfant < 5 ans rarement adulte.

Dépistage précoce: anomalies chromosomiques, oncogènes.

2. Les Tumeurs du blastème:

1) Nephroblastome: « Tumeur de Wilms »:
- Mutation du gène WT1 (gène suppresseur de tumeur).

2) Neuroblastome:
- Enfant <5 ans, rosettes de « Homer Wright »
- Dosage des catécholamines (VMA).

3) Rétinoblastome:
- Enfant < 18mois, souvent bilatérale
- Mutation du gène RB.

4) Hépatoblastome:Rare, enfant de 3 ans, Nné.

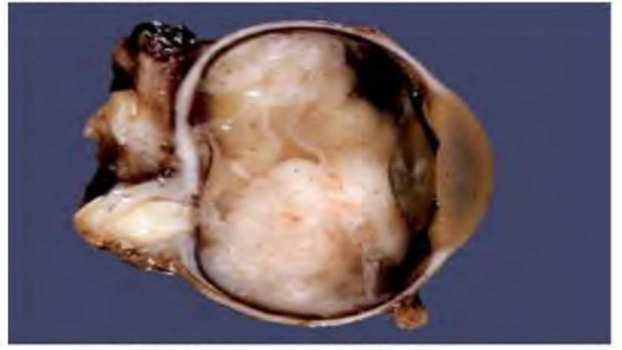
5) Médulloblastome: Enfant, cervelet.

6) Sarcome embryonnaire: rare.

7) Pneumoblastome: exceptionnel.

Rétinoblastome

Cette tumeur peut être sporadique ou héréditaire. Dans ce dernier cas, elle est en rapport avec une mutation familiale d'un des allèles du gène Rb (rétinoblastome) et l'atteinte est souvent bilatérale. Il s'agit d'une tumeur « à petites cellules rondes et bleues « de type neuroectodermique qui se développe au niveau de la rétine.
Traitement= Enucléation du globe oculaire, associée a la chimiothérapie ou la radiothérapie selon le bilan d'extension.



Rétinoblastome: Enucléation

III/Les tumeurs germinales:

-Siège: organes de la ligne médiane:
- → gonades+++
- → extra gonades: médiastin, épiploon, rétropérit

-Fréq: >95% des Kc du testicule.
≃7% des Tm malignes de l'ovaire.

3. Les tumeurs germinales

1. Tératome mature: *ovaire+++*

Kystique ou solide:-simple: kyste dermoïde

-complexe: plusieurs tissus.

2. Tératome immature:
3. Dysgerminome: Séminome.

40% des T germinales (bilatérale 2%).
20-50 ans.
+fqt dans testicule.
cell germinales monomorphes, riches en glycogène PAS +.

4. Autres Tm germinales:

→ Carcinome embryonnaire → Tm du sac vitellin → Choriocarcinome

IV. Les tumeurs mélanocytaires

- les tumeurs bénignes sont des *naevus*. Les tumeurs malignes sont des *mélanomes*.
- Un naevus peut se transformer en mélanome : il se modifie et devient inflammatoire (stroma lymphocytaire du mélanome).
- Mais la plupart des mélanomes ne sont pas précédés de naevus.
- Les mélanomes sont principalement cutanés, mais des localisations au niveau de muqueuses exposées aux UV sont possibles (conjonctive, muqueuse nasale).
- Le pronostic des tumeurs cutanées dépend de la profondeur de l'infiltration tumorale (mesurée en centièmes de mm) et de l'atteinte métastastique ganglionnaire régionale.
- Rarement, une métastase ganglionnaire révèle un mélanome.

➢ Tumeurs du système mélanogène

i. Tm Bénignes:

1. Naevus de jonction: cell en thèques +pigment mélanique
2. Naevus intra dermique
3. Naevus mixte
4. Naevus de Spitz: adolescent, lésion bénigne.

ii. Tm Malignes: Mélanome

→ Peau > muqueuses

→ Cell mélaniques riches en anomalies cyto nucléaires ± pigment

V. Les lymphomes

❖ Tumeurs malignes qui se développent principalement dans les ganglions lymphatiques, parfois dans des viscères (lymphomes du tube digestif, pulmonaires...).

❖ A partir d'un ou plusieurs ganglions, la maladie peut diffuser, au foie, à la rate, et à la moëlle hématopoiétique (biopsie ostéo-médullaire).

❖ La survenue de certains lymphomes est favorisée par l'immunodépression (greffés, infection par le VIH) et l'infection par le virus Epstein-Barr.

❖ deuxgrands types :....

1. Le Lymphome de Hodgkin:(L HDK)

1) Déf: Néoplasie Lymphoïde maligne constituée d'une minorité de cellules tumorales mononucléées de Hodgkin et *multinucléées de Reed Sternberg* disposées sur un fond granulomateux non néoplasique (PN éosinophiles, neutrophiles, histiocytes, plasmocytes, fibroblastes).

L HDK: → L HDK nodulaire; à prédominance lymphocytaire
→ L HDK classique.

2) Siège: -Ganglions; cervical le + svt, médiastinal, puis axillaire et para aortique.
3) Clinique: -ADP+ Fièvre+ Amaigrissement

-Age: 2pics: 15-34 ans et >50 ans.

4) Etiologie: EBV incriminé.
5) Etude anatomo pathologique:

- ✓ Macro: Ganglions ↑ de taille+ aspect plein blanchâtre en chaire de poisson.
- ✓ Micro: architecture ganglionnaire effacée et remplacée par un nombre variable de cell de Reed Sternberg et de cell de Hodgkin disposées sur un fond granulomateux polymorphe.

Cell de Reed Sternberg: grandes cell avec 2 noyaux disposés en « miroir », chacun muni d'un nucléole proéminent éosinophile, cytoplasme abondant.

Cell de Hodgkin: cell mononucléés à noyau atypique multilobé fortement nucléolé.

Cell lacunaires: dans la forme scléro nodulaire, cytoplasme pâle rétracté, noyau polylobé nucléolé, elles ont tendance à se grouper en amas.

Cell momifiées: cell de Reed Sternberg ou de Hodgkin en apoptose (noyaux hyper chromatiques, cytoplasme éosinophile dense).

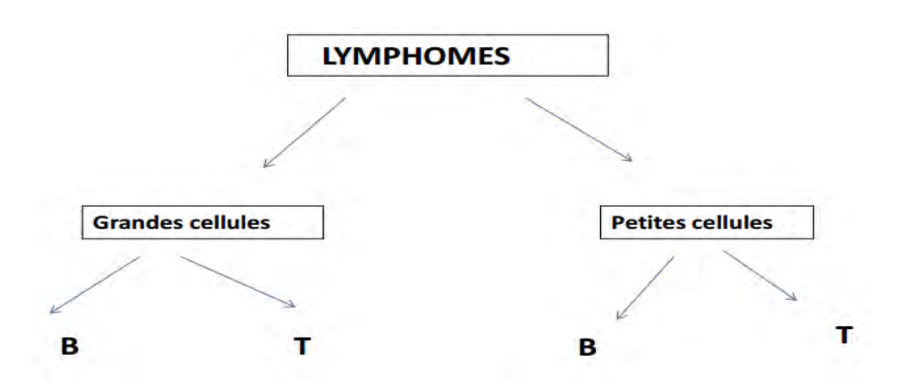
- ✓ IHC: CD30+ / CD15+

Sur le plan architectural il ∍ 4 types de Lymphome de Hodgkin:

i. Forme scléro nodulaire: 60%-70% des cas.
ii. Forme à cellularité mixte: 20%-25%.
iii. Forme riche en lymphocytes: 5%.
iv. Forme avec déplétion lymphocytaire: <5%.

2. Lymphomes non Hodgkiniens

- ❖ Se sont des *proliférations lymphoïdes* caractérisées par une infiltration ganglionnaire ou extra ganglionnaire par des cellules lymphoïdes malignes et monoclonales issues soit de la lignée B (70%) soit de la lignée T.
- ❖ Ces lymphomes sont définies par:
  - ✓ la taille des cellules.
  - ✓ le phénotype B ou T
  - ✓ la morphologie
  - ✓ l'architecture nodulaire ou diffuse
  - ✓ la présentation clinique ganglionnaire ou extra ganglionnaire
  - ✓ l'anomalie génétique
  - ✓ la cellule d'origine si possible
- ❖ Selon la classification de l'OMS 2008 plusieurs entités anatomo cliniques ont été déterminées



\# Les LNH à cellules B représentent 85% des LNH.

a. Les lymphomes B matures CD20+:

1) Les lymphomes à petites cellules B:

- ✓ sujet âgé.
- ✓ évolution indolente (+sieurs années).
- ✓ Évoluent vers un lymphome à grandes cellules.
- ✓ Les entités les + fqtes:
  - L lymphocytique.
  - L folliculaire+++.
  - L à cell manteau.
  - L de la zone marginale.
  - Myélome/Plasmocytome.

2) Les lymphomes à grandes cellules B: adulte jeune, agressifs.

3) Le lymphome de Burkitt: Enfant++, mâchoire, abd, EBV.

b. Les lymphomes B précurseurs CD79a+: LAL, MO, ggl, …

c. Les lymphomes à cellules T CD3+:

1) Les lymphomes T précurseurs: LAL T, adolescent, adulte jeune H>F

2) Les lymphomes T matures:

- ✓ Ganglionnaires:
  - Lymphome T angio immunoblastique
  - Lymphome T périphérique
  - Lymphome à grandes cellules anaplasique (T ou Nul)
- ✓ Extra ganglionnaires:
  - Mycosis Fongoïde.
  - Syndrome de Sézary.

➢ Lymphome diffus à petites cellules

➢ Les Lymphomes Diffus à Grandes Cellules B (LDGCB) :

- Adulte jeune, sujet âgé et même l'enfant
- Primitifs ou développés sur un Lymphome à petites cellules
- Agressifs

➢ Le lymphome de Burkitt

- touche surtout l'enfant, peut se voir chez l'adulte
- mâchoire+++ ou abdominal
- associé à l'EBV (Epsteïn Barr Virus) dans 90%
- URGENCE THERAPEUTIQUE